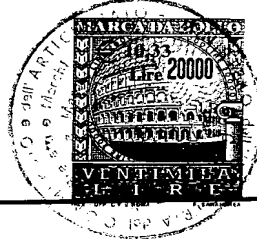


MODULARIO
I.C.A. - 101

MINISTERO DELL'INDUSTRIA, DEL COMMERCIO E DELL'ARTIGIANATO
DIREZIONE GENERALE DELLA PRODUZIONE INDUSTRIALE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)



REC'D 21 JUL 2000

WIPO PCT

EP 00 / 5722

INV. IND.

Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per

N. MI99 A 001517

*Si dichiara che l'unita copia è conforme ai documenti originali
depositati con la domanda di brevetto sopraspecificata, i cui dati
risultano dall'accluso processo verbale di deposito*

Roma, li 30 MAG 2000

IL DIRETTORE DELLA DIVISIONE

Giuseppe Proietti

HF 27/061

AL MINISTERO DELL'INDUSTRIA DEL COMMERCIO E DELL'ARTIGIANATO

MODULO A

UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI - ROMA

DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE. DEPOSITO RISERVE, ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO

A. RICHIEDENTE (I)

1) Denominazione **NICOX S.A.**
Residenza **PARIGI (FR)**

codice

2) Denominazione

Residenza

codice

B. RAPPRESENTANTE DEL RICHIEDENTE PRESSO L'U.I.B.M.

cognome e nome **RIVA ALESSANDRO**cod. fiscale **0000010441370151**denominazione studio di appartenenza **SAMA PATENTS**via **G.B. MORGAGNI**n. **2**città **MILANO**cap **20129**(prov) **MI**

C. DOMICILIO ELETTIVO destinatario

D. TITOLO

classe proposta (sez/cl/sci)

gruppo/sottogruppo

"PROCEDIMENTO PER OTTENERE (NITROSSIMETIL)FENIL ESTERI DI DERIVATI DELL'ACIDO SALICILICO"ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO: SI ☐ NO ☒

SE ISTANZA: DATA

N° PROTOCOLLO

E. INVENTORI DESIGNATI

cognome nome

cognome nome

1) **CASTALDI GRAZIANO**3) **RAZZETTI GABRIELE**2) **OLDANI ERMINIO**4) **BENEDINI FRANCESCA**

F. PRIORITÀ

nazione o organizzazione

tipo di priorità

numero di domanda

data di deposito

allegato
S/R

SCIOGLIMENTO RISERVE

Data

N° Protocollo

1)

2)

G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA CULTURE DI MICRORGANISMI, denominazione

H. ANNOTAZIONI SPECIALI



DOCUMENTAZIONE ALLEGATA

N. es.

Doc. 1) **2** **PROV**n. pag. **21**

riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare)

Doc. 2) **PROV**

n. tav.

disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare)

Doc. 3) **1** **RIS**

lettera d'incarico, procura o riferimento procura generale

Doc. 4) **1** **RIS**

designazione inventore

Doc. 5) **1** **RIS**

documenti di priorità con traduzione in italiano

Doc. 6) **1** **RIS**

autorizzazione o atto di cessione

Doc. 7) **1**

nominativo completo del richiedente

CINQUECENTOSESSANTACINQUEMILA=

8) attestati di versamento, totale lire

obbligatorio

COMPILATO IL **09.07.1999**

FIRMA DEL (I) RICHIEDENTE (I)

p. **NICOX S.A.**CONTINUA SINO **N.0****SAMA PATENTS (RIVA ALESSANDRO)**DEL PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SINO **SI**

UFFICIO PROVINCIALE IND. COMM. ART. DI

MILANOcodice **15**

VERBALE DI DEPOSITO

NUMERO DI DOMANDA

MI 99/A 001517

Reg. A

L'anno millenovecento

NOVANTANOVE

il giorno

NOVE

del mese di

LUGLIO(I) richiedente (I) sopraindicato (I) ha (hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda, corredate di n. **00** gli aggiuntivi per la concessione del brevetto sopraportato.

I. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIO ROGANTE

IL DEPOSITANTE

timbro

L'UFFICIALE ROGANTE
CORTONESI MAURIZIO

RIASSUNTO INVENZIONE CON DISEGNO PRINCIPALE, DESCRIZIONE E RIVENDICAZIONE

NUMERO DOMANDA

REG. A

DATA DI DEPOSITO

09/07/1999 HF 2097/061

NUMERO BREVETTO

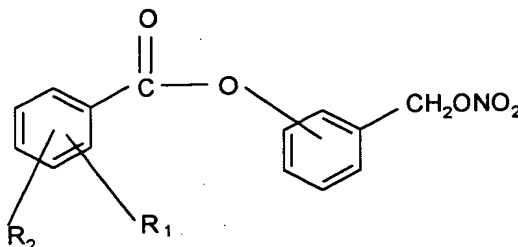
DATA DI RILASCIO

/ /

D. TITOLO
PROCEDIMENTO PER OTTENERE (NITROSSIMETIL)FENIL ESTERI DI DERIVATI DELL'ACIDO SALICILICO

L. RIASSUNTO

PROCEDIMENTO PER OTTENERE (NITROSSIMETIL)FENIL ESTERI DI DERIVATI DELL'ACIDO SALICILICO DI FORMULA (I):



IN CUI R_1 È IL GRUPPO $OCOR_3$, CARATTERIZZATO DAL FATTO DI COMPRENDERE I SEGUENTI PASSAGGI:
 REAZIONE TRA UN ALOGENURO DI UN DERIVATO DELL'ACIDO SALICILICO CON IDROSSIBENZILALCOL IN PRESENZA DI UNA BASE,
 NITRAZIONE DEL PRODOTTO OTTENUTO IN AMBIENTE ANIDRO CON UNA MISCELA DI ACIDO NITRICO CON UN DIVERSO ACIDO INORGANICO,
 OPPURE UN ACIDO ORGANICO, O UNA ANIDRIDE DI UNO O DUE ACIDI ORGANICI,
 RECUPERO DEL PRODOTTO FINALE.

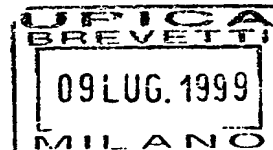
M. DISEGNO



MI 99 A 00151Z

Descrizione dell'invenzione industriale a nome:

NICOX S.A., di nazionalità francese, con sede in 45 Avenue Kléber, 75116 Parigi (Francia)



* * * * *

La presente invenzione riguarda un procedimento di sintesi per ottenere ~~(nitrossimetil)fenil esteri di derivati dell'~~acido salicilico.

E' noto nell'arte che i (nitrossimetil)fenil esteri dei derivati dell'acido salicilico possono venir preparati con diversi procedimenti di sintesi. Nella domanda di brevetto WO 97/16405 viene descritta la reazione del cloruro acilico dell'acido acetilsalicilico con (nitrossimetil) fenolo. Il (nitrossimetil) fenolo viene preparato con una sintesi che comprende i seguenti passaggi:

- reazione del fenolo con HBr in solvente organico ad ottenere il (bromometil)fenolo, e
- reazione del (bromometil)fenolo in solvente organico con AgNO₃ con formazione di (nitrossimetil)fenolo.

Il processo che utilizza la reazione tra il (nitrossimetil) fenolo e il cloruro acilico dell'acido acetilsalicilico presenta i seguenti svantaggi:

- il (bromometil)fenolo ottenuto nel primo passaggio della sintesi é un composto chimicamente instabile e irritante;
- l'agente nitrante utilizzato nella reazione con (bromometil)fenolo è un reattivo molto costoso;

il (nitrossimetil)fenolo é un composto instabile, che può decomorsi in maniera non facilmente controllabile; e deve venire purificato prima della reazione con il cloruro dell'acido acetilsalicilico, aumentando ulteriormente i costi di produzione e richiedendo unità supplementari nell'impianto di produzione.

In conclusione la sintesi dei derivati in oggetto, utilizzando l'intermedio (nitrossimetil) fenolo, è difficile e costosa da realizzare su scala industriale.

Nel brevetto italiano MI99A 00134 a nome della Richiedente viene descritto un procedimento di sintesi di nitrossi derivati di formula (I) (si veda più avanti) sottoponendo a nitratura con AgNO_3 esteri (idrossimetil) fenilici dell'acido acetilsalicilico, ottenuti facendo reagire il cloruro dell'acido con idrossibenzaldeide e riducendo il gruppo aldeidico ad alcol primario. Anche questo procedimento, come il precedente sopra indicato, impiega nitrato di argento come agente di nitratura e pertanto non risulta molto vantaggioso da un punto di vista industriale. In aggiunta le rese globali del processo non sono elevate.

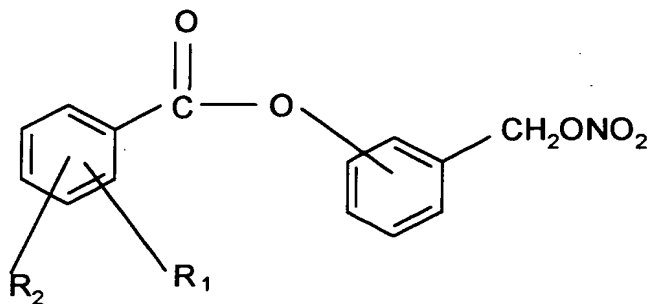
Applicando gli insegnamenti noti nell'arte, è possibile ottenere i nitrossiderivati dell'acido salicilico di formula (I) (si veda sotto) facendo reagire un estere (idrossimetil)fenilico dell'acido acetilsalicilico con reagenti nitranti a base di acido nitrico. Tuttavia nelle condizioni di

reazione dell'arte l'acido nitrico dà luogo a reazioni indesiderate, come ad es. la nitratura di substrati aromatici (rif. "Nitration: Methods and Mechanism", 1984 VCH ed., p. 269) e l'ossidazione di alcoli primari ad aldeidi (ref. "Industrial and Laboratory Nitration" 1976 ACS publ., p. 156).

~~Quindi anche questi procedimenti dell'arte non sono in~~
grado di risolvere il problema della preparazione su scala industriale dei nitrossi derivati dell'acido salicilico come sopra definiti.

Era sentita l'esigenza di preparare i nitrossi derivati di esteri (idrossimetil)fenilici dell'acido acetilsalicilico con un procedimento che risultasse più conveniente di quelli dell'arte nota sia per l'agente nitrante impiegato che per le rese, e fosse sostanzialmente esente dagli inconvenienti dei processi dell'arte nota.

Costituisce un oggetto della presente invenzione un procedimento per ottenere (nitrossimetil)fenil esteri di derivati dell'acido salicilico, composti aventi la seguente formula (I):



(I)

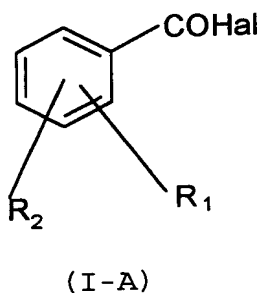
in cui:

R_1 è il gruppo $OCOR_3$; dove R_3 è metile, etile o alchile C_3-C_5 , lineare o ramificato, o il residuo di un anello eterociclico saturo a 5 o 6 atomi, contenente etero-atomi scelti indipendentemente fra O e N;

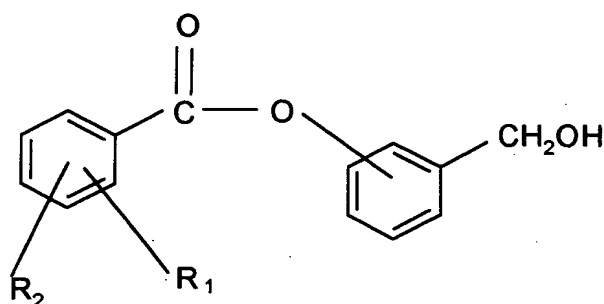
~~R_2 è idrogeno, alogeno, C_1-C_4 alchile, lineare o ramificato~~
quando possibile, C_1-C_4 alcossile, lineare o ramificato quando possibile; C_1-C_4 perfluoroalchile, lineare o ramificato quando possibile, ad esempio trifluorometile; mono- o di- (C_{1-4}) alchilamino;

preferibilmente in (I) R_1 è acetossi e si trova in posizione orto rispetto al gruppo carbossilico, R_2 è idrogeno; l'ossigeno del gruppo estere è legato all'anello aromatico sostituito con il gruppo (nitroossi)metilenico in posizione orto, meta o para rispetto al gruppo (nitroossi)metilenico; preferibilmente la posizione è quella meta; detto processo comprendente i seguenti passaggi:

- a) reazione tra un alogenuro di un derivato dell'acido salicilico di formula (I-A):



in cui Hal = Cl, Br, e R₁ ed R₂ hanno il significato sopra indicato, con idrossibenzilalcol in presenza di una base, in un solvente organico, oppure in una miscela di acqua con un solvente organico miscibile o non miscibile con acqua, a dare il composto (I-B) avente la seguente formula:



(I-B)

- in cui R₁ ed R₂ sono come sopra definiti;
- b) nitratura del composto (I-B) in ambiente anidro, in un solvente organico inerte, con una miscela formata da acido nitrico fumante con un acido inorganico diverso da acido nitrico oppure con un acido organico, oppure con l'anidride di uno o di due acidi organici, a dare il nitrossi derivato di formula (I),
 - c) recupero del prodotto finale aggiungendo acqua alla fase organica, separando le fasi, essiccando ed evaporando la fase organica.

Nel passaggio a) la base impiegata può essere una base

inorganica, quale ad es. idrossidi, ossidi, carbonati e bicarbonati di metalli alcalini (sodio, potassio, litio); oppure una base organica, ad es. una amina terziaria, ad es. alifatica, cicloalifatica, eterociclica, eterociclica aromatica, quale ad es. trietilammina, diisopropil-etilammina, N-metilmorfolina, diazabicycloottano, ecc.

Il solvente organico impiegato nel passaggio a) può essere un solvente organico miscibile con acqua come alcoli alifatici C_1-C_4 , ad es. metanolo, etanolo, isopropanolo, n-butanolo; oppure un solvente organico non miscibile con acqua ad es. gli idrocarburi aromatici quali ad es. toluene e xilene, i solventi organici clorurati come cloruro di metilene, clorobenzene, altri solventi che si possono utilizzare sono gli esteri alifatici ad es. di acidi C_1-C_4 con alcoli C_1-C_5 come ad es. etile acetato e butile acetato, ecc; i chetoni alifatici e cicloalifatici, ad es. C_3-C_{12} ad es. acetone, metilchetone, cicloesanone, ecc.

Nel passaggio a) la reazione viene condotta a una temperatura compresa tra $-20^{\circ}C$ e $50^{\circ}C$, preferibilmente tra $0^{\circ}C$ e $20^{\circ}C$, impiegando, rispetto alle moli di idrossi-benzilalcol in reazione, una quantità in moli di alogenuro acido (I-A) in rapporto compreso tra 1 e 2, preferibilmente tra 1,2 e 1,5, e una quantità in moli di base compresa tra 0,1 e 2, preferibilmente tra 0,5 e 2.

Il composto (I-B) viene recuperato dalla miscela di rea-

zione per aggiunta di acqua ed eventualmente, se la reazione avviene in solvente acquoso o in una miscela di acqua con un solvente organico idrosolubile, per aggiunta di un solvente organico non miscibile con acqua, come etile acetato o diclorometano, le fasi vengono separate, la fase organica viene ~~essiccata, evaporata, e si recupera il prodotto. Se necessario,~~ il composto può essere purificato per cristallizzazione da solventi come ad es. n-esano, n-eptano, ligroine, toluene, metanolo, isopropanolo, diisopropiletere ecc. o loro miscele. Generalmente le rese sono superiori a 80%.

Nel passaggio b) la reazione di nitratura viene effettuata a una temperatura compresa tra -20°C e $+40^{\circ}\text{C}$, preferibilmente tra 0°C e 20°C ; la quantità in moli impiegata di acido nitrico è in rapporto compreso tra 1 e 6, preferibilmente tra 1 e 3, rispetto alle moli del composto idrossiestere (I-B); la quantità in moli di acido organico, o inorganico diverso da acido nitrico, o di anidride come sopra definita, è in rapporto compreso tra 0,5 e 6, preferibilmente tra 1 e 3 rispetto alle moli del composto (I-B).

L'acido inorganico diverso da acido nitrico è ad esempio acido solforico; l'acido organico è ad esempio acido metansolfonico, acido trifluorometansolfonico, acido trifluoroacetico, acido tricloroacetico, acido acetico; l'anidride dell'acido organico è ad esempio anidride acetica, anidride trifluorometansolfonica, l'anidride trifluoroacetica, l'anidride

tricloroacetica ecc., oppure anidridi miste come ad esempio l'anidride trifluoroacetica-trifluorometan solfonica, ecc.

Il solvente organico inerte usato nel passaggio b) è un solvente che ha punto di ebollizione inferiore a 200°C a pressione atmosferica e può essere un solvente clorurato, come ad es. diclorometano; oppure un nitroalcano come ad es. nitrometano, oppure un etere alifatico o cicloalifatico come ad es. metilterbutiletere, tetraidrofurano ecc.; un estere ad es. etile acetato; oppure un nitrile alifatico o aromatico come ad es. acetonitrile, benzonitrile.

Il volume di solvente non è critico, generalmente il volume è compreso tra 1 e 20 volte rispetto alla quantità in peso di idrossiestere (I-B) in reazione.

Quando la nitratura nel passaggio b) viene effettuata in presenza di una anidride organica come sopra definita, preferibilmente l'anidride viene prima miscelata con l'idrossiestere (I-B) e poi la miscela risultante viene aggiunta alla soluzione di acido nitrico nel solvente organico inerte.

Preferibilmente l'anidride organica utilizzata è anidride acetica.

Nel passaggio c) è possibile ricristallizzare il prodotto ottenuto impiegando solventi quali ad es. n-esano, n-eptano, ligroine, metanolo, isopropanolo o loro miscele.

Gli esempi seguenti illustrano l'invenzione senza limitarne lo scopo.



ESEMPIO 1a

Preparazione di 3-idrossimetilfenil estere dell'acido 2-acetosibenzico (composto I-B) in miscela acqua-solvente organico

3-idrossimetilfenolo (25,25 g, 0,2 moli) viene sciolto in una soluzione di sodio idrossido al 5% (160 ml). Alla soluzione così ottenuta si aggiunge a temperatura ambiente, sotto agitazione, una soluzione del cloruro dell'acido acetilsalicilico (40,4 g, 0,2 moli) in diclorometano (50 ml). La miscela viene mantenuta a temperatura ambiente sotto agitazione per 2 ore e quindi estratta con diclorometano (2 x 100 ml). La fase organica viene separata, anidrificata su sodio solfato ed il solvente evaporato sotto vuoto. Il residuo viene cristallizzato da una miscela di acetato di etile e esano. Si ottiene il 3-idrossimetilfenil estere dell'acido 2-acetosibenzico (45,8 g, 0,16 moli, resa 80%).

P.f.: 79-81°C.

^1H NMR(CDCl_3) δ (ppm): 2,29 (s, 3H); 4,71 (s, 2H); 7,07-8,2 (m, aromatici, 8H).

ESEMPIO 1b

Preparazione di 3-idrossimetilfenil estere dell'acido 2-acetosibenzico (composto I-B) in solvente organico immiscibile con acqua

3-idrossimetilfenolo (10 g, 0,08 moli) viene sciolto in toluene (50 ml) contenente trietilammina (9,8 g, 0,1 moli). Alla soluzione così ottenuta si aggiunge, alla temperatura di

5-10°C, sotto agitazione, una soluzione del cloruro dell'acido acetilsalicilico (16 g, 0,08 moli) in toluene (50 ml). La miscela viene mantenuta a una temperatura compresa nell'intervallo sopra indicato, sotto agitazione per 2 ore, poi versata in acqua e quindi estratta con diclorometano (2 x 100 ml).

La fase organica viene separata, lavata in successione con una soluzione di potassio carbonato al 25% p/v, con acqua, con una soluzione di acido cloridrico 3%, ed infine di nuovo con acqua, poi anidrificata su sodio solfato ed il solvente evaporato sotto vuoto. Il residuo viene cristallizzato da isopropanolo. Si ottiene il 3-idrossimetilfenil estere dell'acido 2-acetosibenzico (45,8 g, 0,16 moli, resa 80%).

P.f.: 79-81°C.

^1H NMR(CDCl_3) δ (ppm): 2,29 (s, 3H); 4,71 (s, 2H); 7,07-8,2 (m, aromatici, 8H).

ESEMPIO 1c

Preparazione di 3-idrossimetilfenil estere dell'acido 2-acetosibenzico (composto I-B) in solvente organico miscibile con acqua

3-idrossimetilfenolo (10 g, 0,08 moli) viene sciolto in acetone (50 ml). Nella soluzione ottenuta viene sospeso potassio carbonato in polvere (22,2 g, 0,16 moli). Alla sospensione si aggiunge, a una temperatura di 5-10°C, sotto agitazione, una soluzione del cloruro dell'acido acetilsalicilico (16 g, 0,08 moli) in acetone (50 ml). La miscela viene mantenuta a una

temperatura compresa nell'intervallo sopra indicato, sotto agitazione, per 2 ore, poi filtrata ed il solvente evaporato sotto vuoto. Il residuo viene cristallizzato da isopropanolo. Si ottiene il 3-idrossimetilfenil estere dell'acido 2-acetossibenzoico (21,0 g, 0,07 moli, resa 91%).

P.f... 79-81°C.

^1H NMR(CDCl_3) δ (ppm): 2,29 (s, 3H); 4,71 (s, 2H); 7,07-8,2 (m, aromatici, 8H).

ESEMPIO 2

Preparazione di 3-nitrossimetilfenil estere dell'acido 2-acetossibenzoico per nitratura con acido nitrico fumante, in presenza di acido solforico, di 3-idrossimetilfenil estere dell'acido 2-acetossibenzoico

Una soluzione di acido nitrico fumante (3,92 g, 62,2 mmoli, 3 moli rispetto alle moli dell'idrossiestere I-B) e acido solforico 96% (6,10 g, 62,2 mmoli, 3 moli rispetto alle moli dell'idrossiestere I-B) in diclorometano (25 ml) viene raffreddata a 0°C ed addizionata nel periodo di 1 ora, sotto agitazione e in atmosfera di azoto, di una soluzione di 3-idrossimetilfenil estere dell'acido 2-acetossibenzoico (6 g, 20,7 mmoli) in 25 ml di diclorometano. La miscela viene poi diluita con diclorometano (50 ml) e versata in acqua e ghiaccio (100 g). La fase organica viene separata, lavata con acqua, anidrificata su sodio solfato ed il solvente evaporato sotto vuoto. Il residuo viene cristallizzato da isopropanolo otte-

nendo il 3-nitrossimetilfenil estere dell'acido 2-acetossibenzoico (5,6 g, 17 mmoli, resa 82%).

P.f.: 61-62°C.

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 2,31 (s, 3H); 5,44 (s, 2H); 7,16-8,22 (m, aromatici, 8H).

ESEMPI 2a-2f

L'esempio 2 è stato ripetuto variando le moli di acido nitrico e di acido solforico rispetto alle moli dell'intermedio 3-idrossimetilfenil estere dell'acido 2-acetossibenzoico (I-B). Nella seguente Tabella 1 sono riportati i rapporti molari dei reagenti rispetto al composto I-B usati e il rapporto relativo percentuale tra il 3-nitrossimetil fenil estere dell'acido 2-acetossibenzoico (I), il 3-(formil)fenil estere dell'acido 2-acetossibenzoico (I-B1) considerando, quando presente, anche il composto di partenza (I-B).

La Tabella dimostra che la resa più elevata si ottiene usando il rapporto molare acido nitrico/composto (I-B) uguale a 3 e acido solforico/composto (I-B) uguale a 1,5.



Tabella 1

Esempio	Moli HNO ₃ /I-B	Eq. H ₂ SO ₄ /I-B	Moli H ₂ SO ₄ /I-B	Rapporto relativo %		
				(I)	(I-B)	(I-B1)
a	2	0	0	5	15	80
b	2	1	0,5	25	0	75
c	1	1	0,5	54	0	46
d	1	0,5	0,25	5	14	55
e	2	2	1	69	0	31
f	3	3	1,5	99	0	1

ESEMPIO 3

Preparazione di 3-nitrossimetilfenil estere dell'acido 2-acetossibenzoico per nitratura con acido nitrico fumante, in presenza di anidride acetica, di 3-idrossimetilfenil estere dell'acido 2-acetossibenzoico

Una soluzione di acido nitrico fumante (1,44 g, 22,8 mmoli), anidride acetica (2,33 g, 22,8 mmoli) in diclorometano (25 ml) viene raffreddata a 0°C e sotto agitazione addizionata nel tempo di 1 ora, in atmosfera di azoto, di una soluzione di 3-idrossimetilfenil estere dell'acido 2-acetossibenzoico (6 g, 20,7 mmoli) in 25 ml di diclorometano. La miscela viene portata in un'ora alla temperatura di 20°C e quindi diluita con diclorometano (50 ml) e versata in acqua e ghiaccio (100 g). La fase organica viene separata, lavata con acqua, anidrificata su

sodio solfato ed il solvente evaporato sotto vuoto. Il residuo viene cristallizzato da isopropanolo e si ottiene il 3-nitrossimetilfenil estere dell'acido 2-acetossibenzoico (5,6 g, 17 mmoli, resa 82%).

ESEMPIO 4

~~Preparazione di 3-nitrossimetilfenil estere dell'acido 2-ace-~~
tossibenzoico per nitratura con acido nitrico fumante, in presenza di anidride acetica, di 3-idrossimetilfenil estere dell'acido 2-acetossibenzoico (anidride acetica miscelata con l'idrossiestere)

Una soluzione di acido nitrico fumante (1,44 g, 22,8 mmoli), in diclorometano (25 ml) viene raffreddata a 0°C ed addizionata in 1 ora, sotto agitazione ed in atmosfera di azoto, di una soluzione di 3-idrossimetilfenil estere dell'acido 2-acetossibenzoico (6 g, 20,7 mmoli) e anidride acetica (2,33 g, 22,8 mmoli) in 25 ml di diclorometano. La miscela viene portata nel tempo di un'ora alla temperatura di 20°C e quindi diluita con diclorometano (50 ml) e versata in acqua e ghiaccio (100 g). La fase organica viene separata, lavata con acqua, anidrificata su sodio solfato ed il solvente evaporato sotto vuoto. Il residuo viene cristallizzato da isopropanolo a dare il 3-nitrossimetilfenil estere dell'acido 2-acetossibenzoico (6,42 g, 19,5 mmoli, resa 94%).

ESEMPIO 5

Preparazione di 3-nitrossimetilfenil estere dell'acido 2-acetossibenzoico per nitratura con acido nitrico fumante, in presenza di acido metansolfonico, di 3-idrossimetilfenil estere dell'acido 2-acetossibenzoico

Una soluzione di acido nitrico fumante (1,44 g, 22,8 mmoli) e acido metansolfonico (2,55 g, 22,8 mmoli) in diclorometano (25 ml) viene raffreddata a 0°C e sotto agitazione addizionale nel tempo di 1 ora, in atmosfera di azoto, con una soluzione di 3-idrossimetilfenil estere dell'acido 2-acetossibenzoico (6 g, 20,7 mmoli) in 25 ml di diclorometano. La miscela viene diluita con diclorometano (50 ml) e versata in acqua e ghiaccio (100 g). La fase organica viene separata, lavata con acqua, anidrificata su sodio solfato ed il solvente evaporato sotto vuoto. Il residuo viene cristallizzato da isopropanolo a dare il 3-nitrossimetilfenil estere dell'acido 2-acetossibenzoico (2,73 g, 8,29 mmoli, resa 40%).

ESEMPIO 6

Preparazione di 3-nitrossimetilfenil estere dell'acido 2-acetossibenzoico per nitratura con acido nitrico fumante, in presenza di anidride acetica, di 3-idrossimetilfenil estere dell'acido 2-acetossibenzoico

Una soluzione di acido nitrico fumante (990 mg, 15,2 mmoli), anidride acetica (1,55 g, 15,2 mmoli) in diclorometano (25 ml) viene raffreddata a 0°C e sotto agitazione addizionale

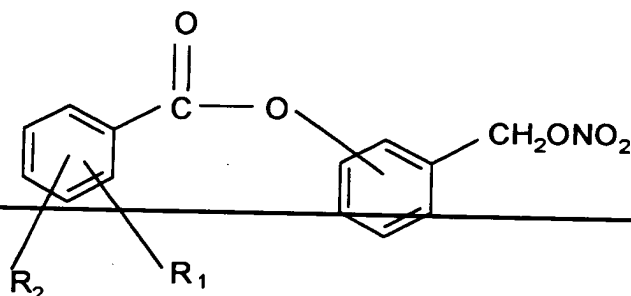
nel tempo di 1 ora, in atmosfera di azoto, di una soluzione di 3-idrossimetilfenil estere dell'acido 2-acetossibenzoico (4 g, 13,8 mmoli) in 25 ml di diclorometano. La miscela viene portata nel tempo di un'ora alla temperatura di 20°C e quindi diluita con diclorometano (50 ml) e versata in acqua e ghiaccio

~~(100 g). La fase organica viene separata, lavata con acqua,~~
anidrificata su sodio solfato ed il solvente evaporato sotto vuoto. Il residuo viene cristallizzato da isopropanolo a dare il 3-nitrossimetilfenil estere dell'acido 2-acetossibenzoico (4,1 g, 12,28 mmoli, resa 89%).



RIVENDICAZIONI

1. Procedimento per ottenere composti di formula (I):



(I)

in cui:

R₁ è il gruppo OCOR₃; dove R₃ è metile, etile o alchile C₃-C₅ lineare o ramificato, o il residuo di un anello eterociclico saturo a 5 o 6 atomi, contenente etero-atomi scelti indipendentemente fra O e N;

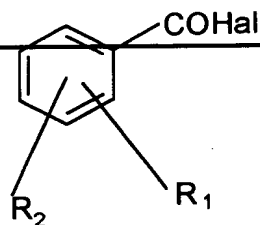
R₂ è idrogeno, alogeno, C₁-C₄ alchile, lineare o ramificato quando possibile, C₁-C₄ alcossile, lineare o ramificato quando possibile; C₁-C₄ perfluoroalchile, lineare o ramificato quando possibile; mono- o di- (C₁₋₄) alchilamino;

preferibilmente in (I) R₁ è acetossi e si trova in posizione orto rispetto al gruppo carbossilico, R₂ è idrogeno; l'ossigeno del gruppo estere è legato all'anello aromatico sostituito con il gruppo (nitroossi)metilenico in posizione orto, meta o para rispetto al gruppo (nitroossi)metilenico; preferibilmente la posizione

è quella meta;

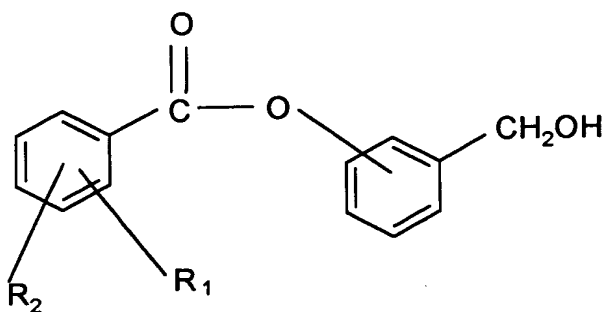
detto processo comprendente i seguenti passaggi:

- a) reazione tra un alogenuro di un derivato dell'acido salicilico di formula (I-A)



(I-A)

in cui Hal = Cl, Br, e R₁ ed R₂ hanno il significato sopra indicato, con idrossibenzilalcol in presenza di una base in un solvente organico, oppure in una miscela di acqua con un solvente organico miscibile o non miscibile con acqua, a dare il composto (I-B) avente la seguente formula:



(I-B)

in cui R₁ ed R₂ sono come sopra definiti;

- b) nitratura del composto (I-B) in ambiente anidro, in un solvente organico inerte, con una miscela formata

da acido nitrico fumante con un acido inorganico diverso da acido nitrico, oppure con un acido organico, oppure con una anidride di uno o due acidi organici a dare il nitrossi derivato di formula (I),

c) recupero del prodotto finale aggiungendo acqua alla fase organica, separando le fasi, essiccando ed evaporando la fase organica.

2. Procedimento secondo la rivendicazione 1 in cui nel passaggio a) la base impiegata è una base inorganica o organica.
3. Procedimento secondo le rivendicazioni 1-2 in cui nel passaggio a) i solventi organici sono alcoli alifatici C_1-C_4 ; idrocarburi aromatici, esteri alifatici, solventi organici clorurati, chetoni alifatici e cicloalifatici.
4. Procedimento secondo le rivendicazioni da 1 a 3 in cui nel passaggio a) la reazione viene condotta a una temperatura compresa tra $-20^{\circ}C$ e $50^{\circ}C$ impiegando, rispetto alle moli di idrossibenzilalcol in reazione, una quantità in moli rispettivamente di alogenuro acido (I-A) compresa tra 1 e 2, preferibilmente tra 1,2 e 1,5, e una quantità in moli di base compresa tra 0,1 e 2, preferibilmente tra 0,5 e 2.
5. Procedimento secondo la rivendicazione 1 in cui nel passaggio b) la nitratura viene effettuata a una temperatura compresa tra $-20^{\circ}C$ e $+40^{\circ}C$ e la quantità in moli

di acido nitrico è in rapporto compreso tra 1 e 6, preferibilmente tra 1 e 3, rispetto alle moli del composto (I-B), la quantità in moli di acido inorganico diverso da acido nitrico, o di acido organico o di anidride organica come sopra definita, è in rapporto compreso tra 0,5 e 6, preferibilmente tra 1 e 3 rispetto alle moli del composto (I-B).

6. Procedimento secondo la rivendicazione 5 in cui la nitratura viene effettuata in presenza di una anidride, che viene premiscelata con l'idrossiestere (I-B) e la miscela risultante aggiunta alla soluzione di acido nitrico nel solvente organico inerte.
7. Procedimento secondo la rivendicazione 6 in cui l'anidride è anidride acetica.

Milano,

9 LUG. 1999

p. Nicox S.A.

SAMA PATENTS

(Alessandro Riva)

